

el farmacéutico hospitales

www.elfarmacéuticohospital.es



nº 218 | Mayo 2020

ARTÍCULO ESPECIAL

- 4 Implicaciones de la inhibición de la vía IL-12/23 en la eficacia y la seguridad del tratamiento de la artritis psoriásica
- 7 Administración intracordal de fármacos en patologías laríngeas
- 15 Calidad de la información farmacoterapéutica dirigida a pacientes. Caso práctico con los inhibidores de la bomba de protones

CASO CLÍNICO

- 23 Paniculitis por déficit de alfa-1-antitripsina: a propósito de un caso

¡ Infórmate !

La **SEFH** junto con **Laboratorios Farmacéuticos Rovi**, anuncian la **“IV Convocatoria de los Premios SEFH/ROVI al desarrollo en Farmacia Hospitalaria”**, con el fin de galardonar aquellos proyectos que, por sus características, metodología, ámbito de actuación y resultados, supongan una aportación de soluciones innovadoras y beneficiosas para el desarrollo de la Farmacia Hospitalaria que contribuyan al bienestar y calidad de vida de los pacientes.

Dotación:

5.000 euros por proyecto

Fecha límite de presentación:

31 de julio de 2020

Los proyectos se deben cumplimentar en la web:

www.sefh.es/convocatoria-premios-sefh-rovi



Patrocinado por:



Investigamos
para crecer en salud

MAYO

¡ Participa !

¡ Infórmate!

IV CONVOCATORIA DE PREMIOS SEFH/ROVI

.....
al Desarrollo en
Farmacia Hospitalaria

3
premios de
5.000€

Plazo de presentación hasta
el 31 Julio de 2020



Patrocinado por:



Investigamos
para crecer en salud

¡ Participa!

Benepali™ ▼
Etanercept

Imraldi™ ▼
Adalimumab

Flixabi™ ▼
Infliximab



Los Biosimilares de Biogen, transformando más vidas

Implicados en sostenibilidad

 **Biogen™**

*Imraldi, Benepali y Flixabi son medicamentos biológicos. La información de prescripción está disponible en el interior de este material. Benepali, Flixabi e Imraldi están sujetos a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a estos medicamentos. Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de tarjeta amarilla. (http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf) o a través del formulario electrónico disponible en (<https://www.noticaram.es>) Consulte fichas técnicas en: <http://elfarmacuticohospitales.es/biogen/FT-EFH-218.pdf>

sumario

ARTÍCULO ESPECIAL

- 4 Implicaciones de la inhibición de la vía IL-12/23 en la eficacia y la seguridad del tratamiento de la artritis psoriásica**
R. Francés
- 7 Administración intracordal de fármacos en patologías laríngeas**
A. Pau, S. García, P. Lalueza, A.G. Arévalo, J. Fuentes, M. Pujol
- 15 Calidad de la información farmacoterapéutica dirigida a pacientes. Caso práctico con los inhibidores de la bomba de protones**
L. Robert, M. Palencia, J.C. Juárez

CASO CLÍNICO

- 23 Paniculitis por déficit de alfa-1-antitripsina: a propósito de un caso**
A. Pau, C. Varón, J. Mestre, A. Arévalo, J. C. Juárez

Directores:

María Queralt Gorgas Torner,
Juan Carlos Juárez Giménez

Coordinador editorial: Javier March

Dirección artística y diseño: Emili Sagóls

Departamento comercial:

Barcelona: Mónica Sáez
(msaez@edicionesmayo.es)
Madrid: Laura Giménez
(lauragimenez@edicionesmayo.es)

Comité científico:

Manuel Jesús Cárdenas Aranzana.
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba
María Dolores Fraga Fuentes.
Hospital General La Mancha Centro. Ciudad Real
Mario Longoni Merino.
Hospital Universitari Mútua Terrassa. Barcelona
Cecilia Martínez Fernández-Llamazares.
Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Edita:

MAYO

www.edicionesmayo.es

Redacción y administración:

Aribau, 168, 5.º; 08036 Barcelona
Tel.: 932 090 255. Fax: 932 020 643
e-mail: edmayo@edicionesmayo.es
Madrid: López de Hoyos, 286; 28043 Madrid
Tel.: 914 115 800. Fax: 915 159 693
e-mail: mayomad@edicionesmayo.es

Depósito legal: B. 38994-90

ISSN: 0214-4697

Foto portada: 123RF.com

Esta revista está indexada en la base de datos International Pharmaceutical Abstracts (IPA)

El farmacéutico hospitales consta en los catálogos y directorios de revistas:

- Catàleg Col·lectiu de Publicacions Periòdiques de la Coordinadora de Documentació Biomèdica (CDB)
- Catálogo Colectivo de Publicaciones Periódicas de la Biblioteca Nacional (BNE)
- Directorio de revistas españolas de ciencias de la salud de la Biblioteca Nacional de Ciencias de Ciencias de la Salud (BNCS)
- Sistema Regional de Información en Línea para revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal (Latindex)

© Ediciones Mayo. Reservados todos los derechos. Se prohíbe la reproducción total o parcial de los artículos contenidos en este número sin autorización previa y escrita del editor. Los artículos aquí publicados reflejan la opinión de sus autores, **el farmacéutico hospitales** no se responsabiliza necesariamente de los criterios en ellos expuestos

Implicaciones de la inhibición de la vía IL-12/23 en la eficacia y la seguridad del tratamiento de la artritis psoriásica

Rubén Francés Guarinos

Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández. San Juan de Alicante. Instituto ISABIAL. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. CIBERehd. Instituto de Salud Carlos III. Madrid

El bloqueo de la subunidad p40 compartida por las interleucinas 12 y 23 mediante el inhibidor Ustekinumab ha mostrado eficacia en el tratamiento de la artritis psoriásica. Diferentes aspectos de las respuestas inmune innata y adaptativa participan en la inmunopatogénesis de esta enfermedad y explican la efectividad de este bloqueo.

Vías Th1 y Th17 en la artritis psoriásica

La inmunopatogénesis de la artritis psoriásica (PsA) sigue siendo poco conocida. El descubrimiento del eje interleucina (IL)-23/linfocito T cooperador 17 (Th17) ha mejorado la comprensión de los mecanismos que subyacen no solo a la PsA, sino también a la familia de la espondiloartritis en general. Las señales de peligro liberadas por las células de la inmunidad más temprana e inespecífica activan una respuesta Th1 y Th17 adaptativas que conduce a la sinovitis, la entesitis, la inflamación axial y la homeostasis ósea alterada caracterizada por la resorción ósea patológica y la formación de hueso nuevo¹.

La secreción de IL-12 induce la diferenciación de células T vírgenes en células Th1, que secretan interferón (IFN)- γ y factor de necrosis tumoral (TNF)- α . Por otra parte, la IL-23 induce a las células T vírgenes a convertirse en células Th17. Las células Th1 y Th17 salen del ganglio linfático y vuelven a entrar en circulación hasta el tejido inflamado, donde secretan citocinas, como IL-17, IL-21

e IL-22². Además de IL-12 e IL-23, es necesaria la modulación de todo el proceso por parte de otras citocinas- como IFN γ , IL-1b, IL-6 o TGF β , cuyas concentraciones regulan la expresión de los factores de transcripción Tbet, en el caso de la Th1, o STAT3, en el caso de la Th17. Si bien el fenotipo Th1 se considera estable y excluyente de otras vías, el fenotipo Th17 es variable en función de las concentraciones de mediadores inflamatorios presentes en el ambiente en cada momento. Las células Th17 diferenciadas pueden llevar a cabo una transición hacia fenotipos tolerogénicos o incluso hacia un perfil Th1. Durante este proceso, estos linfocitos T son capaces de producir mediadores de ambas vías. Así, por ejemplo, se han descrito linfocitos T productores de IFN γ e IL-17 simultáneamente³.

Algunas evidencias de la activación Th1 y Th17 en la PsA son las siguientes:

1. Los pacientes con PsA tienen niveles elevados de IL-12/23 en sangre periférica.
2. Se ha identificado un mayor porcentaje de células productoras de IL-17 en PsA en comparación con los controles cuando las células T de sangre periférica se estimulan *ex vivo*.
3. Los estudios histológicos de PsA demuestran un infiltrado subsinovial con linfocitos T, linfocitos B y monocitos, así como neogénesis linfoide.
4. TNF α , IL-1b, IL-6, IL-18, metaloproteinasas y marcadores de adhesión son comunes en el tejido sinovial de pacientes con PsA.
5. La entesis del tendón y los huesos de las articulaciones axial y periférica murina muestra células que expresan el receptor de IL-23 que, en respuesta a IL-23, produce IL-17A e IL-22⁴.

Correspondencia:

R. Francés Guarinos. Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández. San Juan de Alicante.
Correo electrónico: rfrances@umh.es

Eficacia del bloqueo de las vías Th1 y Th17

IL-12 e IL-23 comparten una de sus 2 subunidades, la subunidad p40. El bloqueo selectivo de esta subunidad por inhibidores como Ustekinumab, impide la señalización que tanto IL-12 como IL-23 llevan a cabo en la diferenciación de la respuesta T cooperadora proinflamatoria. Por un lado, el bloqueo de la señalización a través de IL-12 impide la generación de linfocitos Th1 productores de IFN γ , lo cual reduce la carga de mediadores inflamatorios en el tejido dañado. Pero, principalmente, el bloqueo de la señalización a través de IL-23, impide la estabilización del fenotipo Th17 y la producción por parte de estas células de IL-17 y TNF α , citocinas con alta actividad proinflamatoria en PsA. Así, la inhibición de IL-12/23 ha mostrado una mejoría significativa de la PsA activa en comparación con placebo^{5,6}.

El bloqueo de la ruta IL-23/Th17 tiene consecuencias adicionales, dada la plasticidad comentada de este tipo celular. Mientras la ausencia de IL-23 en el medio inhibe la expresión del receptor de IL-23 en las células Th17 y la señalización intracelular que conduce a la expresión del factor de transcripción STAT3 queda interrumpida, con el consiguiente bloqueo en la síntesis de IL-17, adicionalmente se produce el desbloqueo del factor de transcrip-

ción FoxP3. Su expresión implica la transición de los linfocitos T diferenciados hacia un perfil tolerogénico productor de mediadores antiinflamatorios, como IL-10. Al mismo tiempo, las células T reguladoras inducidas, cuyo fenotipo antiinflamatorio estaba inhibido por la presencia de IL-23, recuperan su capacidad homeostática⁷. La combinación de ambos procesos supone una amplificación de la respuesta antiinflamatoria que redundan en la mayor eficacia del bloqueo de IL-12/23 para el tratamiento de la inflamación crónica inmunomediada. Sin embargo, cabe especular que en la inmunopatogénesis de la inflamación articular están implicadas interacciones complejas entre las células y las citocinas inmunitarias, así como factores aún sin identificar. Es necesario mejorar el conocimiento de estos mecanismos para desarrollar completamente el potencial terapéutico del bloqueo de la vía IL-23/Th17 en PsA.

Seguridad del bloqueo de las vías Th1 y Th17

El bloqueo de IL-12/23 y la inhibición de las vías Th1 y Th17 y de sus productos suponen una inmunosupresión que puede comprometer la respuesta inmunitaria frente a diferentes amenazas. Por ejemplo, IFN γ es importante en la protección frente a patógenos intracelulares y como parte de la inmunidad antitumoral. Por su parte, IL-17 proporciona protección intestinal al estimular la síntesis de péptidos antimicrobianos, favorecer las uniones intercelulares y establecer las señales quimiotácticas que inducen la reparación de tejido. Sin embargo, los estudios llevados a cabo han mostrado un alto perfil de seguridad en el uso de anti-p40 para el tratamiento de la PsA⁸.

Desde el punto de vista inmunológico, este perfil de seguridad se puede explicar a través de la respuesta innata. Esta inmunidad a través de las decenas de receptores preformados en los distintos tipos celulares que la conforman es capaz de producir citocinas que se encargan de mantener las labores protectoras que los mediadores derivados de las respuestas Th1 y Th17 pueden ejercer, más allá de su efecto patogénico en la PsA. Así, por ejemplo, los macrófagos y los linfocitos *natural*

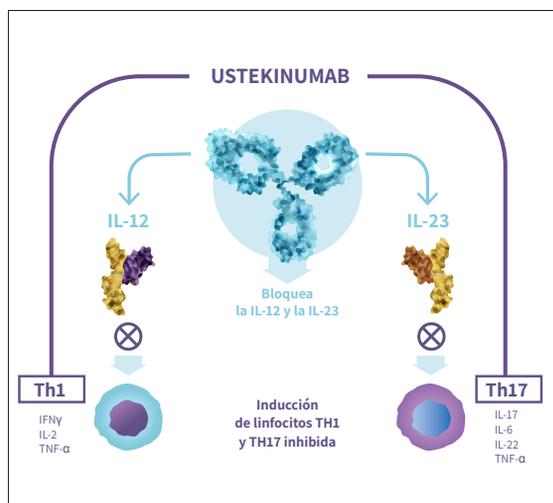


Figura 1. Grafismo eficacia inhibición IL-12/23

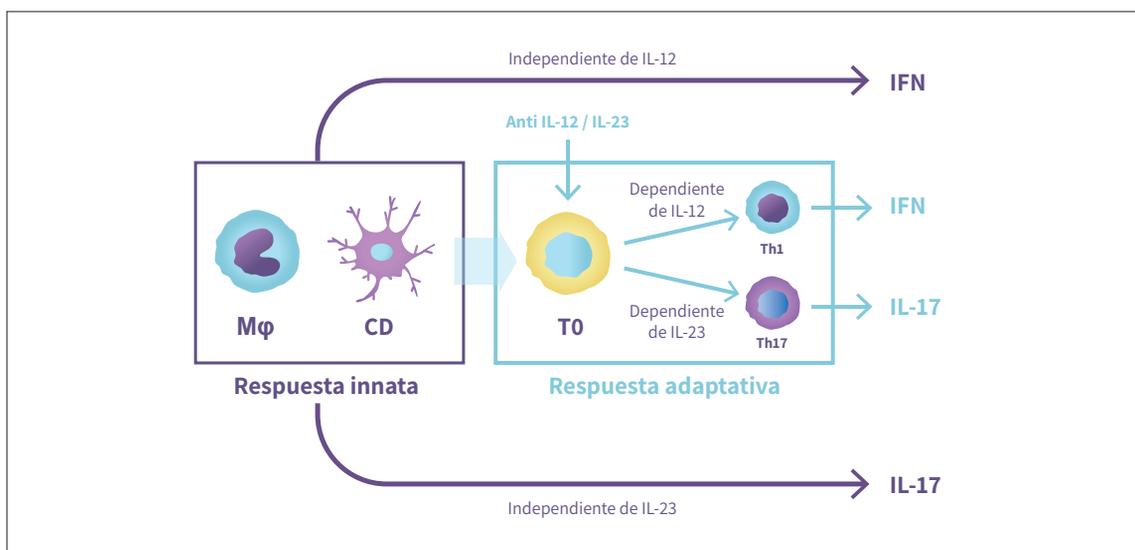


Figura 2. Desarrollo de grafismo en base a la respuesta innata y adaptativa de la inhibición de IL-12/23

killer (NK) son capaces de producir IFN γ a través de IL-18 sin necesidad de IL-12. Igualmente, las células linfoides innatas, los linfocitos T gamma-delta y las células de Paneth son capaces de producir IL-17 independientemente de IL-23, preservando así la función protectora de IL-17 presente en zonas epiteliales (intestinal y cutáneo) y con funciones de barrera frente a infecciones por microbacterias (Cándida). De esta manera la inhibición de IL-12 e IL-23 (Ustekinumab) aportaría una ventaja frente a la inhibición sistémica de IL-17A (Secukinumab/Ixekizumab) al preservar la función protectora de IL-17 a nivel intestinal y frente infecciones⁹.

Conclusiones

El bloqueo de la subunidad p40 compartida por IL-12 e IL-23 mediante Ustekinumab impide la diferenciación de linfocitos Th1 y Th17, que han mostrado actividad patogénica en PsA. La actividad T tolerogénica inducida facilita la recuperación del equilibrio inmunológico (homeostasis) y su persistencia en el tiempo (eficacia), mientras que, al preservarse la respuesta innata, se mantiene la inmunovigilancia durante la supresión de las vías Th1 y Th17, obteniéndose el favorable perfil de seguridad que se ha observado en la práctica clínica. ■

Bibliografía

1. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018; 391: 2.273-2.284.
2. Saravia J, Chapman NM, Chi H. Helper T cell differentiation. *Cell Mol Immunol*. 2019; 16: 634-643.
3. Stadhouders R, Lubberts E, Hendriks RW. A cellular and molecular view of T helper 17 cell plasticity in autoimmunity. *J Autoimmun*. 2018; 87: 1-15.
4. Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and pathogenesis of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015; 41: 643-663.
5. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013; 382: 780-789.
6. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 990-999.
7. Kleinewietfeld M, Hafler DA. The plasticity of human Treg and Th17 cells and its role in autoimmunity. *Semin Immunol*. 2013; 25: 305-312.
8. Ghosh S, Gensler LS, Yang Z, Gasink C, Chakravarty SD, Farahi K, et al. Ustekinumab safety in psoriasis, psoriatic arthritis, and Crohn's disease: an integrated analysis of phase II/III clinical development programs. *Drug Saf*. 2019; 42: 751-768.
9. Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2010; 10: 479-489.

Administración intracordal de fármacos en patologías laríngeas

A. Pau Parra¹, S. García-García¹, P. Lalueza-Broto¹,
A.G. Arévalo Bernabé¹, J. Fuentes Cabrera², M. Pujol Rodríguez²

¹Servicio de Farmacia. ²Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona)

RESUMEN

En el presente trabajo se realiza una revisión bibliográfica del tratamiento de las patologías laríngeas mediante la administración intracordal directa de diversos fármacos. La evidencia publicada muestra básicamente que los fármacos administrados por esta vía con los que se tiene mayor experiencia son los glucocorticoides, el ácido hialurónico, cidofovir, la toxina botulínica y los factores de crecimiento de fibroblastos. Estos fármacos mejoraron las variables clínicas evaluadas en las diferentes patologías laríngeas descritas.

La administración intracordal permite que el fármaco realice una acción terapéutica local, sin necesidad de alcanzar concentraciones sistémicas altas que conlleven un mayor riesgo de efectos adversos. Sin embargo, hacen falta más estudios que avalen su uso en la práctica clínica, y además en éstos deberían incluirse otros fármacos que también puedan ser útiles para las patologías laríngeas.

Palabras clave: Administración intracordal, glucocorticoides, cidofovir, toxina botulínica, factores de crecimiento de fibroblastos.

ABSTRACT

This paper presents a bibliographic review of the treatment of laryngeal pathologies using direct intracordal administration of various different drugs. The evidence published essentially shows that the most drugs for which the most experience is available that are administered by this route are glucocorticoids, hyaluronic acid, cidofovir, botulinum toxin, and fibroblast growth factors. These drugs improved the clinical variables evaluated in the different laryngeal pathologies described.

In conclusion, intracordal administration allows the drug to provide a local therapeutic action, without the need for high systemic concentrations that lead to an increased risk of adverse effects. However, more studies are required to support their use in clinical practice and to include other drugs that may also be beneficial in laryngeal pathologies.

Keywords: Intracordal administration, glucocorticoids, cidofovir, botulinum toxin, fibroblast growth factors.

Introducción

La administración intracordal de fármacos consiste en la inyección intralesional de diversos fármacos indicados en el tratamiento de diferentes patologías laríngeas que afectan a las cuerdas vocales, como son la papilomatosis respiratoria, la parálisis de las cuerdas vocales, los pólipos cordales, los granulomas, el edema de Reinke y el *sulcus vocalis*, entre

otras. En general, estos trastornos se presentan en forma de disfonía o alteración de la voz.

Las cuerdas vocales están constituidas por una capa epitelial superficial bajo la cual se encuentra la lámina propia (LP), que a su vez se subdivide en 3 capas (superficial, intermedia y profunda), y más internamente se encuentra el músculo vocal, el ti-roarritenoideo (figura 1). La asociación entre el epitelio y la LP superficial (también denominada «espacio de Reinke») constituye la llamada «mucosa vocal», mientras que las capas intermedia y profunda de la LP forman el ligamento, que se encuentra en contacto directo con el músculo. Estas capas es-

Correspondencia:

A. Pau Parra. Servicio de Farmacia.
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
P.º de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
Correo electrónico: albapauvh@gmail.com

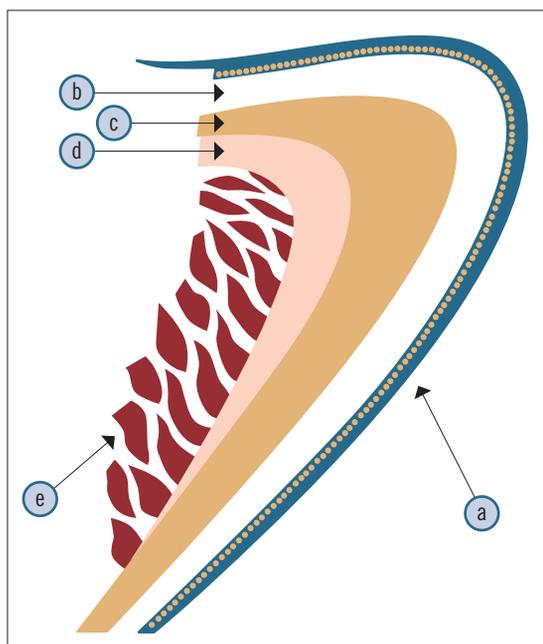


Figura 1. Cuerdas vocales. a: epitelio; b: LP superficial; c: LP intermedia; d: LP profunda; e: músculo vocal (tiroaritenoides)

tán constituidas por fibroblastos, que presentan una matriz extracelular (MEC) formada por glucosaminoglucanos, como el ácido hialurónico, las proteínas fibrosas (colágeno y elastina), la fibronectina y otras proteínas intersticiales, siendo esta composición más o menos definida la que confiere unas propiedades viscoelásticas adecuadas para el proceso de fonación¹. La capa superficial de la LP es rica en colágeno de tipo 3, que presenta una alta elasticidad, mientras que las capas más profundas tienen mayor proporción de colágeno de tipo 1 (menos capacidad de vibración)².

Las patologías laríngeas con afectación cordal presentan etiologías muy diversas, aunque la consecuencia común a la mayoría de ellas es una afectación en la funcionalidad de las cuerdas vocales y por tanto una alteración en la fonación (disfonía). Existen casos de disfonía asociada a procesos traumáticos (como ocurre en algunos pacientes tras una traqueotomía), a procesos infecciosos, a patologías autoinmunes y a una amplia variedad de lesiones inflamatorias, tanto malignas como benignas (un ejemplo son los nódulos debidos a un abuso crónico de la voz). En las lesiones cordales, como la

fibrosis, pueden producirse cambios en la composición de la MEC, dando lugar a un aumento del colágeno y a una disminución del ácido hialurónico en la lámina propia, lo que disminuye la elasticidad y condiciona la vibración cordal³.

Administración intracordal de fármacos

La vía intracordal constituye una alternativa de administración para algunos fármacos con la que se obtienen altas concentraciones del principio activo a nivel local (cuerdas vocales) con un bajo riesgo de reacciones adversas a nivel sistémico.

La utilización de la administración intracordal de medicamentos en la práctica clínica es poco frecuente y muy especializada, y para llevarla a cabo sólo se usa un grupo muy reducido de fármacos, aunque también existen datos de utilización de implantes de otros biomateriales, como es el caso del colágeno, la silicona y la grasa autóloga².

A continuación, se presenta una revisión de los grupos de medicamentos más utilizados por esta vía de administración.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides son fármacos con un potente efecto antiinflamatorio e inmunomodulador, pero con importantes efectos adversos si se administran de forma sistémica, lo que limita su uso, en general, a cortos periodos de tiempo y en dosis bajas.

Su administración intracordal en patologías laríngeas se debe principalmente a su acción antiinflamatoria, aunque también se ha demostrado que reducen la acumulación de colágeno en la lámina propia durante el proceso de cicatrización, y con ello se previene la formación de granulomas⁴.

En la tabla 1 se resumen los diferentes estudios realizados con distintos glucocorticoides administrados por vía intracordal.

Los glucocorticoides más utilizados se diferencian según su potencia y vida media de eliminación, lo que condiciona las dosis terapéuticas utilizadas en las principales vías de administración, como son la oral y la intravenosa. Sin embargo, en el caso de la vía intracordal no se han establecido claramente el volumen ni la dosis idónea, pudiendo

Tabla 1

Administración intracordal de glucocorticoides en patologías laríngeas					
Estudio	Pacientes (n)	Indicación	Glucocorticoide	Dosis	Resultado
Yanagihara (1967) ⁵	49	<ul style="list-style-type: none"> • Nódulos (19) • Laringitis crónica (16) • Pólipos cordales (14) 	Dexametasona	2 mg	Efectos notables en el 79% de los pacientes
Bouchayer y Cornut (1998) ⁵	NC	<ul style="list-style-type: none"> • Nódulos • <i>Sulcus vocalis</i> • Cicatrices iatrogénicas 	Hidrocortisona (dosis no conocida)	NC	NC
Tateya et al. (2003) ⁶	44	<ul style="list-style-type: none"> • Edema de Reinke 	Triamcinolona acetónido 40 mg/mL	0,2-0,3 mL	Desaparición en el 33% y mejoría en el 64%
Tateya et al. (2004) ⁷	28	<ul style="list-style-type: none"> • Nódulos 	Triamcinolona acetónido 40 mg/mL	0,2-0,3 mL	Desaparición en el 63% y disminución en el 37%
Mortensen y Woo (2006) ⁸	34	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis iatrogénica • Granulomas (sarcoidosis, tuberculosis) • Pólipos • Nódulos 	Metilprednisolona 40 mg/mL	0,1-1 mL	Mejoría en el 82% de los pacientes
Woo et al. (2011) ⁹	115	<ul style="list-style-type: none"> • Nódulos (33) • Pólipos (31) • Edema de Reinke (38) • Cicatrices (13) 	Triamcinolona acetónido 40 mg/mL	0,15-0,2 mL	Remisión completa en un 34,8% y remisión parcial en un 49,6%
Cho et al. (2017) ¹⁰	211	<ul style="list-style-type: none"> • Pólipos (132) • Nódulos (49) • Quistes (30) 	Triamcinolona acetónido 10 mg/mL	0,1-0,5 mL	Mejores resultados en el grupo tratado respecto al control (no inyección)
Bertelsen et al. (2018) ¹¹	24	<ul style="list-style-type: none"> • Estenosis laríngea (idiopática, reumatológica y traumática) 	Triamcinolona 40 mg/mL	1-2 mL	Un 70,8% de los pacientes no necesitaron cirugía tras la inyección
Hsu et al. (2019) ¹²	25	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis posquirúrgica 	Dexametasona 5 mg/mL + triamcinolona acetato 10 mg/mL en relación 1:1	NC	Resolución en un 44% y disminución en un 32%

NC: no conocida.

administrarse en la lámina propia de forma aislada o asociados a una cirugía local.

Los esteroides también pueden resultar de utilidad en el tratamiento de la fibrosis cordal asociada a procesos traumáticos, como ocurre en pacientes que han estado intubados o que han sido sometidos a radioterapia. Además, se ha descrito su apli-

cación intralesional en patologías autoinmunes en las que aparece una afectación laríngea, como el lupus eritematoso y la granulomatosis de Wegener, así como en la sarcoidosis y la estenosis laríngea⁵.

Pueden aparecer algunos efectos adversos locales derivados de la administración intralesional de corticoides, como cierto grado de fibrosis residual

que acostumbra a resolverse espontáneamente. Varios autores recomiendan intervalos de administración de aproximadamente 4 semanas para reducir este riesgo de fibrosis, y también se ha estudiado la posible coadministración de mitomicina-C por su efecto antifibrótico¹³.

Ácido hialurónico

El ácido hialurónico (AH) es un polisacárido de tipo glucosaminoglucano que constituye un elemento clave de la MEC, en la que se distinguen dos grandes grupos de proteínas, las fibrosas (colágeno y elastina) y las intersticiales, entre las que se encuentra el AH. El tratamiento farmacológico con AH está enfocado a modificar la composición de esta MEC, ya que la viscosidad y elasticidad que confiere favorece la correcta vibración y funcionalidad de las cuerdas vocales, además de tener un importante papel en la proliferación celular y la reparación tras una lesión cordal.

Se trata de un compuesto de fácil inyección, bioactivo, biocompatible (ya que se encuentra ampliamente distribuido en el organismo), no tóxico y con capacidad de modificación fisicoquímica para poder aumentar su semivida (tiene una vida media de 3-5 días) y con ello el tiempo de permanencia en el tejido^{14,15}.

Existe una importante variabilidad interindividual en la distribución y concentración de AH a nivel cordal, siendo en la mayoría de los casos superior en hombres que en mujeres, lo que se asocia a una mayor incidencia de lesiones¹⁶. Las lesiones en las cuerdas vocales pueden provocar una alteración en las propiedades viscoelásticas debido a cambios histológicos en la LP¹. A diferencia de los corticoides, que deben administrarse en las capas superficiales, el AH debe inyectarse en las capas más profundas. Existen varias presentaciones de AH comercializadas (debe destacarse que algunas de ellas no son especialidad farmacéutica), aunque la más utilizada en la práctica clínica ha sido Restylane®.

La parálisis cordal puede tener etiologías muy variadas, pero principalmente se debe a lesiones derivadas de una cirugía, a alteraciones neurológicas y a causas idiopáticas.

Existen estudios que demuestran la aplicabilidad de Restylane® 20 mg/mL (en un intervalo de volumen de 0,7-1,5 mL) como alternativa a la tiroplastia en la disfonía causada por una parálisis cordal unilateral asociada a una insuficiencia glótica, derivada en la mayoría de los casos de una cirugía tiroidea. Además de la mejora subjetiva de la voz, existen parámetros que miden de forma objetiva esta mejora, como es el tiempo máximo de fonación¹⁷. La insuficiencia glótica puede deberse, además de a la parálisis cordal, a defectos en el cierre de las cuerdas con movilidad conservada y a la atrofia de las cuerdas vocales debida a un deterioro por la edad, como es el caso de la denominada presbifonía. En estos casos también resulta de utilidad la inyección de AH (se describe la utilización de 0,2-1,9 mL de Restylane® 20 mg/mL)¹⁸.

Un estudio en el que se inyecta por vía intracordal otra presentación de AH (Juvéderm®), utilizando entre 0,15 y 0,25 mL por cada cuerda, también muestra efectos beneficiosos en la atrofia de cuerdas vocales asociada o no a *sulcus vocalis*¹⁹.

Aunque no está clara la etiología, existen casos en los que, tras la administración de AH, se producen reacciones de hipersensibilidad asociadas a edema, disfagia, disfonía y disnea. Estas reacciones inflamatorias podrían deberse a la compresión extravascular de los vasos del pliegue vocal, por lo que podría ser útil la administración de corticoides para reducir el edema y las manifestaciones clínicas asociadas²⁰. También se han documentado casos puntuales de abscesos laríngeos tras la inyección, aunque en general se puede concluir que la administración intracordal de AH es una vía de administración segura²¹.

También se han descrito casos de administración intracordal de hialuronidasa, la enzima proteolítica encargada de la degradación del AH. Esto puede resultar de utilidad en casos en los que se haya realizado una inyección excesiva de AH, así como en la corrección del edema de Reinke, en pólipos cordales con hiperproducción de AH y en las hemorragias cordales. Se utiliza la presentación Vitrase®, que presenta una concentración de 200 U/mL, y se administran dosis de 20 a 100 unidades, utilizando

diferentes rutas de inyección, como son la transcervical, la transoral y la transnasal²².

Cidofovir

Cidofovir es un análogo de la citosina con actividad antivírica contra los virus ADN. El mecanismo por el que actúa contra el virus del papiloma humano (VPH) no se conoce muy bien, pero se postula que sea mediante una inducción de la apoptosis celular y un aumento de la respuesta inmune (figura 2). No tiene autorizado su uso en la indicación de papilomatosis respiratoria, y su utilización está basada en datos clínicos que avalan el posible beneficio clínico, ya que se trata de una patología poco frecuente y sin interés comercial suficiente que justifique una búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas²³⁻²⁵.

Actualmente no existe un protocolo aceptado de dosis, frecuencia de administración o concentración del fármaco. Algunos estudios describen que se puede obtener el mayor beneficio cuando se realizan inyecciones repetidas de cidofovir a intervalos cortos de 2 a 4 semanas en los casos de enfermedad agresiva. Sin embargo, el número de inyecciones necesarias para lograr una respuesta clínicamente relevante no está claro^{24,26}.

La dosis de cidofovir también ha sido muy debatida. En la bibliografía se recogen regímenes de dosificación con concentraciones de cidofovir que oscilaban entre 2,5 y 7,5 mg/mL, con una dosis total que no excedía los 3 mg/kg. El aumento de la dosis de cidofovir de manera secuencial en las administraciones repetidas mediante un aumento de la



Figura 2. Infección por el VPH en cuerdas vocales. *Imágenes reales del servicio de Otorrinolaringología del HUVH

concentración de 5 a 10 mg/mL demostró que también podía mejorar la respuesta. La administración de cidofovir suele utilizarse como adyuvante a la cirugía, con la posología descrita, pero debe realizarse seguimiento de las posibles recaídas futuras^{25,26}.

En cuanto a los posibles efectos adversos, la administración sistémica de cidofovir puede dar lugar con cierta frecuencia a la aparición de nefrotoxicidad, neutropenia, debilidad, náuseas y diarrea. En cuanto a la administración local, sólo se han documentado casos de displasia en la mucosa, se cree que por inducción de alteraciones en la expresión génica y por respuesta inflamatoria local. Podría afirmarse que es un medicamento seguro en su administración tópica, pero se recomienda que los papilomas sean examinados histopatológicamente para excluir cualquier transformación maligna. Así, se recomienda realizar una biopsia tras cada intervención quirúrgica²⁴⁻²⁶.

En estudios prospectivos realizados en pacientes tratados con inyecciones intralesionales de cidofovir en el momento de la cirugía, se observó una regresión parcial o completa de los papilomas, así como una disminución en la frecuencia de las cirugías. En estos casos, no se evidenciaron toxicidad sistémica o efectos adversos locales^{24,25,27}.

Toxina botulínica

La toxina botulínica (TXA) bloquea la liberación de acetilcolina desde las terminales nerviosas de manera transitoria y no destructiva, fundamentalmente limitada al área en la que se administra. El efecto clínico está relacionado con la dosis administrada, lo que permite individualizar el tratamiento en función de las necesidades del paciente. Además de las indicaciones registradas en la ficha técnica, la TXA se utiliza en otras indicaciones «*off label*», como la disfonía espasmódica laríngea, la disfagia orofaríngea, la parálisis de las cuerdas vocales y el movimiento paradójico de las cuerdas vocales (PVFM), también llamado «disfunción de las cuerdas vocales»²⁸⁻³⁰.

Cabe destacar que tras la administración de TXA en dosis bajas la toxicidad sistémica es excepcional. El tiempo medio para que aparezca el efecto es de 2-3 días, con un efecto máximo a los 5-6 días después de la inyección. La duración de acción va-

Tabla 2**Administración intracordal de toxina botulínica**

Estudio	Pacientes (n)	Indicación	Toxina botulínica	Dosis	Resultado
Montejo et al. (2015) ³⁰	1	PVFM	BTX-A	7 U/cuerda vocal	Resolución: 5-6 meses*
De Silva et al. (2018) ²⁸	13	PVFM	BTX-A	1,75-5,5 U/cuerda vocal	Mejoría de síntomas: 11/13 (84,6%) Resolución: 2/11 (18,2%)

*Dos periodos de remisión tras la inyección de TXA, asintomática durante 6 y 5 meses en cada uno de ellos.

riará entre 2 semanas y 8 meses, tiempo atribuido al proceso de unión, internalización y regeneración de la unión neuromuscular. Las dosis utilizadas son muy bajas y pueden incrementarse en sucesivas infiltraciones según la respuesta obtenida³¹.

Existen varias técnicas de administración de la TXA: la «transcutánea» es la vía más sencilla de abordaje y también la más antigua, mediante la infiltración del músculo, y la «transoral» es más compleja y puede realizarse bajo anestesia local o general³¹.

La administración intracordal se utiliza principalmente con indicación en PVFM, patología caracterizada por una aducción episódica inapropiada de la voz, generalmente durante la inspiración, que causa disnea y estridor. Las dosis utilizadas y los resultados obtenidos en algunos de los estudios revisados se presentan en la tabla 2^{28,30}.

La inyección de TXA en las cuerdas vocales es una opción de tratamiento segura y eficaz, por lo que podría considerarse en pacientes con síntomas de disnea refractaria después de una terapia médica adecuada y protocolos de reentrenamiento respiratorio.

Factores de crecimiento de fibroblastos

Los factores de crecimiento de fibroblastos (bFGF) actúan promoviendo la proliferación de queratinocitos y células mesodermales, incluidas las células endoteliales vasculares, los fibroblastos y las células vasculares del músculo liso. Todas estas células aceleran la cicatrización de heridas, la angiogénesis, la granulación y la formación de la epidermis³².

Todavía no se ha establecido cuál es la administración intracordal idónea de bFGF: aún no se conoce la duración de los efectos de una sola inyección, ni cuál debe ser la frecuencia de administración y duración del tratamiento. En la bibliografía se describe su utilización en distintas indicaciones³²⁻³⁴. Un estudio evaluó la administración de una única inyección (concretamente bFGF 2-4 µg en cada cuerda, y específicamente en la lámina propia superficial) a una concentración de 20 µg/mL en pacientes con cierre glótico insuficiente (n= 6), determinándose la duración del tratamiento mediante exámenes de seguimiento. Este estudio analizó la respuesta al tratamiento con la escala GRBAS, constatándose que el tiempo máximo de fonación se prolonga (cambios significativos a los 12 meses después de la inyección). La inyección intracordal del bFGF demostró mejorar el cierre glótico sin reducir las vibraciones de los márgenes de las cuerdas vocales. Este efecto permaneció presente a los 12 meses después de la inyección, por lo que se podría esperar que la inyección produzca un efecto a largo plazo suficiente y persistente³³.

En lesiones graves de las cuerdas vocales, como *sulcus vocalis*, cicatrices y atrofia, se inducen trastornos en la comunicación, problemas para los que no se ha establecido todavía un tratamiento. Terapias básicas como pueden ser los bFGF han mostrado resultados favorables. En un estudio en el que se incluyeron 35 pacientes con las afectaciones descritas, se administraron 50 µg de bFGF disueltos en 0,5 mL de solución salina (inyección en la LP superficial). A los 2 y 3 meses después de la inyección, se evaluaron distintos parámetros (tasa promedio de

flujo de aire, rango de tono, frecuencia fundamental del habla, relación ruido-harmonía, nivel de presión acústica e índice de incapacidad vocal), observándose una notable mejoría en todos ellos³⁴.

En otro estudio en el que se incluyeron 6 pacientes con atrofia de cuerdas vocales, la administración intracordal de bFGF mostró resultados evaluados después de 1, 3 y 6 meses tras la inyección mediante el índice de incapacidad vocal, la escala GRBAS, el tiempo de fonación máximo y los cocientes de perturbación de amplitud y tono. Los resultados mostraron en todos ellos mejoría durante al menos 6 meses³².

La presentación utilizada en toda la bibliografía revisada fue Trafermin® (Fiblast Spray 250; Kaken Co., Tokio, Japón), diluida a una concentración de 20 µg/mL para la inyección.

Otros

Además de los fármacos ya mencionados, se han realizado estudios preclínicos en animales que demuestran la actividad terapéutica de diferentes sustancias al inyectarse directamente en las cuerdas vocales. Un ejemplo es la fenitoína, que ha demostrado favorecer la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno, lo que acelera la curación de las lesiones que alteran la composición de la LP³⁵.

También se ha visto que la inyección de plasma rico en plaquetas (enriquecido a su vez con factores de crecimiento, como el EGFR, producidos por las propias plaquetas) incrementa la angiogénesis y favorece la regeneración tisular en modelos animales³⁶.

Por otro lado, el antineoplásico mitomicina-C³⁷ y el antifúngico citosporona-B³⁸ han demostrado presentar efectos antifibróticos sobre las cuerdas vocales *in vitro*.

Aunque no se ha descrito el uso de estos fármacos en pacientes, podrían ser estrategias terapéuticas futuras para el manejo de las lesiones cordales de etiología diversa.

Conclusiones

La principal ventaja que ofrece la vía de administración intralesional consiste en que el fármaco

presenta una acción terapéutica local, sin necesidad de alcanzar concentraciones sistémicas altas que conlleven un mayor riesgo de efectos adversos. Debe destacarse que se trata de una forma de administración novedosa, con escasa evidencia, con utilización en indicaciones no autorizadas («*off label*») y con pautas de dosificación no bien establecidas. Además, también hay dudas en cuanto a las características galénicas y fisicoquímicas que deben presentar los medicamentos que se administran directamente en las cuerdas vocales. Por tanto, estamos ante un escenario en el que es necesario generar más conocimiento para conseguir una terapia segura y efectiva en esta vía de administración.

Así, se requieren más estudios de toxicidad local y de formulación para garantizar la idoneidad de las formas farmacéuticas administradas por esta vía, teniendo en cuenta la farmacocinética, el volumen máximo, el pH de la solución, el tamaño de partícula y otros aspectos galénicos que garanticen su uso de forma segura.

Por lo tanto, se trata de una vía de administración muy prometedora y con aplicación en múltiples patologías, pero que todavía requiere diferentes estudios que avalen su uso en la práctica clínica y que permitan la futura utilización de un grupo más amplio de fármacos, además de los ya mencionados. ■

Bibliografía

1. Thibeault SL, Gray SD, Bless DM, Chan RW, Ford CN. Histologic and rheologic characterization of vocal fold scarring. *J Voice*. 2002; 16(1): 96-104.
2. Tamura E, Fukuda H, Tabata Y. Intracordal injection technique: materials and injection site. *Tokai J Exp Clin Med*. 2008; 33(3): 119-123.
3. Kumai Y. Pathophysiology of fibrosis in the vocal fold: current research, future treatment strategies, and obstacles to restoring vocal fold pliability. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(10): pii: E2551. doi: 10.3390/ijms20102551.
4. Rafii B, Sridharan S, Taliercio S, Govil N, Paul B, Garabedian MJ, et al. Glucocorticoids in laryngology: a review. *Laryngoscope*. 2014; 124(7): 1.668-1.673.
5. Campagnolo AM, Tsuji DH, Sennes LU, Imamura R. Steroid injection in chronic inflammatory vocal fold disorders, literature review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2008; 74(6): 926-932.
6. Tateya I, Omori K, Kojima H, Hirano S. Steroid injection for Reinke's edema using fiberoptic laryngeal surgery. *Acta Otolaryngol*. 2003; 123(3): 417-420.

7. Tateya I, Omori K, Kojima H. Steroid injection to vocal nodules using fiberoptic laryngeal surgery under topical anesthesia. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2004; 261(9): 489-492.
8. Mortensen M, Woo P. Office steroid injections of the larynx. *Laryngoscope.* 2006; 116(10): 1.735-1.739.
9. Woo J, Kim D, Kim J, Oh E, Lee S, Woo J, et al. Efficacy of percutaneous vocal fold injections for benign laryngeal lesions: prospective multicenter study. *Acta Otolaryngol.* 2011; 131(12): 1.326-1.332.
10. Cho J, Kim S, Joo Y, Park Y, Hwang W, Sun D. Efficacy and safety of adjunctive steroid injection after microsurgical removal of benign vocal fold lesions. *J Voice.* 2017; 31(5): 615-620.
11. Bertelsen C, Shoffel-havakuk H, Dell KO, Iii MMJ, Reder LS. Serial in-office intralesional steroid injections in airway stenosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018; 144(3): 203-210.
12. Hsu Y, Liao L, Huang T, Wang C. Assessment of patient outcomes after adjuvant vocal fold steroid injection for fibrosis after microlaryngeal surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 145(9): 811-816.
13. Shi LL, Giráldez-Rodríguez LA, Johns MM. The risk of vocal fold atrophy after serial corticosteroid injections of the vocal fold. *J Voice.* 2016; 30(6): 762.
14. Ward PD, Thibeault SL, Gray SD, Ward PD, Al ET. Hyaluronic acid: its role in voice. *J Voice.* 2002; 16(3): 303-309.
15. Walimbe T, Panitch A, Sivasankar PM, Lafayette W. A review of hyaluronic acid and hyaluronic acid-based hydrogels for vocal fold tissue engineering. *J Voice.* 2017; 31(4): 416-423.
16. Butler JE, Hammond TH, Gray SD. Gender-related differences of hyaluronic acid distribution in the human vocal fold. *Laryngoscope.* 2001; 111(5): 907-911.
17. Reiter R, Brosch S. Laryngoplasty with hyaluronic acid in patients with unilateral vocal fold paralysis. *J Voice.* 2012; 26(6): 785-791.
18. Dorbeau C, Marmouset F, Lescanne E, Bakhos D, Morinière S. Functional assessment of glottal insufficiency treated by hyaluronic acid injection: retrospective 20-case series. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2017; 134(3): 145-149.
19. Van den Broek EMJM, Heijnen BJ, Hendriksma M, Langeveld APM, Van Benthem PPG, Sjögren EV. Bilateral trial vocal fold injection with hyaluronic acid in patients with vocal fold atrophy with or without sulcus. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019; 276(5): 1.413-1.422.
20. Domínguez LM, Tibbetts KM, Simpson CB. Inflammatory reaction to hyaluronic acid: a newly described complication in vocal fold augmentation. *Laryngoscope.* 2017; 127(2): 445-449.
21. Enver N, Asya O, Abuzaid G, Gürol E. A very rare complication of hyaluronic acid injection for medialization laryngoplasty: a case with laryngeal abscess. *J Voice.* 2019; pii: S0892-1997(19)30067-0. DOI: 10.1016/j.jvoice.2019.03.011. [Epub ahead of print].
22. Woo P. Hyaluronidase injection in the vocal folds for vocal hemorrhage, Reinke edema, and hyaluronic acid overinjection: a novel application in the larynx. *J Voice.* 2018; 32(4): 492-498.
23. Jackowska J, Wojnowski W, Hashimoto A, Mataczyńska B, Piersiala K, Świdziński P. Voice improvement in patients with recurrent respiratory papillomatosis after combined treatment with cidofovir and CO2 laser surgery. *Lasers Med Sci.* 2019; 34(7): 1.433-1.440.
24. Avelino MA, Zaiden TC, Gomes RO. Surgical treatment and adjuvant therapies of recurrent respiratory papillomatosis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013; 79(5): 636-642.
25. Carifi M, Napolitano D, Morandi M, Dall'Olio D. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11: 731-738.
26. Wierzbicka M, Jackowska J, Bartochowska A, Józefiak A, Szyfter W, Kędzia W. Effectiveness of cidofovir intralesional treatment in recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011; 268(9): 1.305-1.311.
27. Lee SW, Park KN. Long-term efficacy of percutaneous steroid injection for treating benign vocal fold lesions: a prospective study. *Laryngoscope.* 2016; 126(10): 2.315-2.319.
28. De Silva B, Crenshaw D, Matrk L, Forrest LA. Vocal fold botulinum toxin injection for refractory paradoxical vocal fold motion disorder. *Laryngoscope.* 2018; 129(4): 808-811.
29. Cha W, Jang JY, Wang SG, Kang JH, Jo MG. Liquid-type botulinum toxin type A in adductor spasmodic dysphonia: a prospective pilot study. *J Voice.* 2017; 31(3): 378.e19-378.e24.
30. Montojo J, González R, Hernández E, Zafra M, Plaza G. Office-based laryngeal injection of botulinum toxin for paradoxical vocal fold motion in a child. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015; 79(7): 1.161-1.163.
31. Blitzer A, Sulica L. Botulinum toxin: basic science and clinical uses in otolaryngology. *Laryngoscope.* 2001; 111(2): 218-226.
32. Ohno S, Hirano S, Yasumoto A, Ikeda H, Takebayashi S, Miura M. Outcome of regenerative therapy for age-related vocal fold atrophy with basic fibroblast growth factor. *Laryngoscope.* 2016; 126(8): 1.844-1.848.
33. Suzuki H, Makiyama K, Hirai R, Matsuzaki H, Furusaka T, Oshima T. Efficacy of a single dose of basic fibroblast growth factor: clinical observation for 1 year. *J Voice.* 2016; 30(6): 761.e11-761.e17.
34. Kanazawa T, Komazawa D, Indo K, Akagi Y, Lee Y, Nakamura K, et al. Single injection of basic fibroblast growth factor to treat severe vocal fold lesions and vocal fold paralysis. *Laryngoscope.* 2015; 125(10): E338-E344.
35. Tokgöz SA, Saka C, Akin I, Köybaşıoğlu F, Kiliçaslan S. Effects of phenytoin injection on vocal cord healing after mechanical trauma: an experimental study. *Turk J Med Sci.* 2019; 49(5): 1.577-1.581.
36. Özgürsoy SK, Tunçkaşık F. Histopathologic evaluation of hyaluronic acid and plasma-rich platelet injection into rabbit vocal cords: an experimental study. *Turk Arch Otorhinolaryngol.* 2018; 56(1): 30-35.
37. Szabó D, Kovács D, Endrész V, Igaz N. Antifibrotic effect of mitomycin-C on human vocal cord fibroblasts. *Laryngoscope.* 2019; 129(7): 255-262.
38. Hiwatashi N, Mukudai S, Bing R, Branski RC. The effects of cytosporone-B, a novel antifibrotic agent, on vocal fold fibroblasts. *Laryngoscope.* 2018; 128(12): 425-428.

Calidad de la información farmacoterapéutica dirigida a pacientes. Caso práctico con inhibidores de la bomba de protones

L. Robert Sabaté¹, M. Palencia-Lefler², J.C. Juárez-Giménez³

¹Farmacéutica. Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya. ²Profesor titular e investigador. Facultat de Comunicació. Universitat Pompeu Fabra. ³Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital de la Vall d'Hebron

RESUMEN

El objetivo de este estudio es analizar la calidad de la información escrita que pueden recibir los pacientes de nuestro entorno sobre los inhibidores de la bomba de protones. Se han incluido los prospectos, la información de bases de datos y las fuentes de referencia de información sobre medicamentos dirigidos a la ciudadanía, noticias y documentos procedentes de una búsqueda en internet. La calidad se ha analizado utilizando los instrumentos DISCERN y EQIP y los criterios HON.

Los resultados indican que la información procedente de las fuentes oficiales o de referencia es de una calidad superior a la obtenida de una búsqueda en internet o la procedente de noticias de prensa. A partir del análisis, para mejorar la calidad se proponen una serie de recomendaciones para incluir en cualquier tipo de información proporcionada a los pacientes: bibliografía y fuentes complementarias, alternativas terapéuticas, impacto sobre la calidad de vida, complementariedad e información de soporte en casos de dudas.

Es importante que la información que reciban los pacientes sea de calidad, para intentar mejorar el nivel de alfabetización en salud, fomentar un uso seguro y efectivo de los medicamentos y permitir tomar decisiones sobre los tratamientos de forma correcta.

Palabras clave: Calidad informativa, alfabetización en salud, información de medicamentos, información para pacientes, comunicación.

ABSTRACT

The aim of this study is to analyse the quality of written information that may be received by patients within our setting in relation to PPIs. The following have been included: package inserts; information from databases; and reference sources for information on medications targeted at the public audience, as well as news and documents obtained on carrying out an internet search. The quality has been analysed using the DISCERN and EQIP instruments, as well as HON criteria.

The results indicate that information obtained from official sources or reference sources is of superior quality with respect to information obtained from an internet search, or where information comes from press news sources. On the basis of the analysis, recommendations have been proposed to improve the quality, to be included in any form of patient information: bibliography and additional sources; treatment alternatives; impact on quality of life; and supporting information in case of any doubts.

It is important that patients receive information that is of high quality in order to improve literacy levels, promote safe and effective use of medications, and to enable patients to make better informed treatment decisions.

Keywords: Information quality, health literacy, drug information, patient information, communication.

Introducción

Las fuentes de información sobre medicamentos al alcance de los pacientes son diversas: desde las publicaciones y materiales audiovisuales de las espe-

Conflictos de interés:

Ninguno.

Correspondencia:

L. Robert Sabaté. Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya. Major de Can Caralleu, 1-7. 08017 Barcelona.
Correo electrónico: lrobert@cedimcat.info

cialidades farmacéuticas publicitarias (folletos, revistas, boletines, vídeos corporativos, vídeos publicitarios, informes escritos y memorias), los prospectos de los medicamentos o las fuentes que promueven los profesionales sanitarios, hasta otras fuentes no convencionales, como las que generan los medios de comunicación e internet¹. Internet permite el acceso a una cantidad ilimitada de recursos con información médica. Sin embargo, una encuesta reciente muestra que los médicos y farma-

céticos siguen siendo la fuente más frecuente de información en salud para los pacientes (el 88,7 y el 67,1%, respectivamente). A pesar de ello, el uso de internet está creciendo, y aproximadamente el 60% de sus búsquedas se relacionan con consultas médicas, como son: enfermedades, tratamientos médicos y problemas de estilo de vida². Por otro lado, los medios de comunicación influyen de forma poderosa en la opinión y la percepción de la salud y la atención sanitaria de la ciudadanía³. Las noticias sobre medicamentos habitualmente comportan una información inadecuada e incompleta sobre los riesgos, los beneficios y el coste del tratamiento y, en general, se considera que de baja calidad⁴⁻⁶.

La relación y la comunicación médico-paciente se ha transformado en las últimas décadas y se ha producido un cambio de paradigma: se ha pasado de una relación paternalista a otra basada en una atención, toma de decisiones y responsabilidades compartidas⁷. En las decisiones compartidas, tanto los médicos como los pacientes trabajan conjuntamente para decidir la mejor intervención en función de la evidencia clínica y los valores de un paciente informado. Este proceso es aplicable a múltiples decisiones clínicas, como, por ejemplo, si se debe tomar o no un medicamento⁸. Ante este panorama, la información sobre los medicamentos ejerce un papel importante en la toma de decisiones informadas y su calidad es trascendental. Se han desarrollado diversas herramientas para evaluar la información al paciente, como PEMAT, CIRF o DISCERN, con características diferentes: algunas de ellas evalúan específicamente los prospectos, mientras que otras analizan la información de las páginas web de salud⁹.

El objetivo de este trabajo es analizar la calidad de la información escrita que pueden recibir los pacientes de nuestro entorno a partir de un caso práctico relacionado con los fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP). Al mismo tiempo se examinan la fiabilidad y la consistencia de los instrumentos utilizados.

Material y métodos

Se trata de un estudio descriptivo que analiza la calidad de la información escrita sobre los medica-

mentos que puede recibir un paciente de nuestro entorno sanitario, ya sea en castellano o en catalán.

Material de estudio

- Prospectos de los IBP.
- Bases de datos y fuentes de información de medicamentos dirigidas a la ciudadanía con información sobre los IBP (CedimCat, Canal Salut, i-Botika, MedlinePlus, UpToDate, JAMA Patients).
- Noticias publicadas en los periódicos tradicionales de ámbito regional y estatal, y en los medios digitales de más tráfico de visitas con información sobre los IBP (publicadas entre agosto de 2013 y agosto de 2018).
- Documentos procedentes de la primera página de una búsqueda en internet, simulando una búsqueda sobre los IBP*.

Se eliminaron duplicidades e información relacionada con la economía de la industria farmacéutica, y se clasificó el material en documentos de referencia (prospectos, información proporcionada por las agencias reguladoras o por la administración pública; n= 23), prensa (n= 51) y Google (n= 27).

Para el análisis de la calidad se utilizaron los instrumentos DISCERN y EQIP, y los criterios de la Health On the Net (HON) Foundation¹⁰⁻¹². DISCERN y EQIP son herramientas validadas y ampliamente utilizadas para evaluar la idoneidad y la calidad de la información médica dirigida a la ciudadanía¹³. Estos instrumentos valoran ciertos aspectos, como el objetivo, la relevancia, la precisión, la actualización, los efectos en la calidad de vida y las opciones terapéuticas. EQIP, además, valora también el lenguaje, la presentación y el diseño. Los criterios HON evalúan específicamente la calidad de la información de las páginas web de salud¹².

Análisis estadístico

Se han realizado pruebas bivariantes entre las escalas «EQIP», «DISCERN» y «HON» respecto a las va-

*Criterios: Google; catalán y/o castellano; España; agosto 2013-agosto 2018; palabras clave: IBP; navegador distinto e historial; descargas, cookies, datos y archivos en caché eliminados.

riables «fuente», «tipo» e «idioma», mediante el modelo lineal o no paramétrico adecuado en función del cumplimiento de los criterios de aplicación (t-test, análisis de la variancia, test de Mann-Whitney-Wilcoxon o test de Kruskal-Wallis). Para medir la fiabilidad de las escalas se ha calculado el coeficiente alfa de Cronbach, y se han establecido las correlaciones entre las escalas (instrumentos) mediante el coeficiente de correlación de Pearson. El análisis es-

tadístico se ha realizado con el programa SAS v9.4 (SAS Institute Inc.; Cary, NC, Estados Unidos). Las decisiones estadísticas se han llevado a cabo tomando como nivel de significación un valor de $p=0,05$.

Resultados

Análisis de la calidad

Para el análisis de calidad se han construido tablas resumen con las frecuencias absolutas y relativas

Tabla 1

Tabla descriptiva de los resultados globales del análisis de calidad ordenados por instrumentos

1a. Resultados de la escala EQIP

Clasificación	Pregunta	Sí	Parcialmente	No	No aplica	
Objetivo	Presentación y contenido adecuado al tema	79 (78,2%)	22 (21,8%)			
Diseño y formato	Lenguaje	60 (59,4%)	23 (22,8%)	18 (17,8%)		
	Longitud de frases	14 (13,9%)	84 (83,2%)	3 (3,0%)		
	Trato personal al lector	35 (34,7%)	5 (5,0%)	60 (59,4%)	1 (1,0%)	
	Tono respetuoso	101 (100%)				
	Diseño y formato	84 (83,2%)	13 (12,9%)	4 (4,0%)		
	Material de soporte (tablas, diagramas, fotografías)	40 (39,6%)	23 (22,8%)	37 (36,6%)	1 (1,0%)	
	Orden lógico	77 (76,2%)	11 (10,9%)	13 (12,9%)		
	Espacio para tomar notas			12 (11,9%)	89 (88,1%)	
Servicio de salud	Datos de contacto con servicios de salud	14 (13,9%)	12 (11,9%)	70 (69,3%)	5 (5,0%)	
Actualización	Fecha	87 (86,1%)	1 (1,0%)	13 (12,9%)		
Autoría	Autoría	94 (93,1%)	5 (5,0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	
Pacientes	Implicación de los pacientes	4 (4,0%)		85 (84,2%)	12 (11,9%)	
Contenido	Uso de nombres genéricos	93 (92,1%)	5 (5,0%)		3 (3,0%)	
	Calidad de vida	1 (1,0%)		82 (81,2%)	18 (17,8%)	
	Información complementaria	18 (17,8%)	5 (5,0%)	76 (75,2%)	1 (1,0%)	
	Objetivo	86 (85,1%)	9 (8,9%)	5 (5,0%)	1 (1,0%)	
	Beneficios	29 (28,7%)	40 (39,6%)	28 (27,7%)	4 (4,0%)	
	Riesgos y efectos adversos	68 (67,3%)	13 (12,9%)	14 (13,9%)	6 (5,9%)	
	Alternativas terapéuticas	18 (17,8%)	15 (14,9%)	50 (49,5%)	18 (17,8%)	

Tabla 1

Tabla descriptiva de los resultados globales del análisis de calidad ordenados por instrumentos (cont.)

1b. Resultados de la escala DISCERN

Clasificación	Pregunta	No	Parcialmente NO	Medio	Parcialmente Sí	Sí
Objetivo	Objetivo	1 (1,0%)	1 (1,0%)	9 (8,9%)	13 (12,9%)	77 (76,2%)
	Consigue el objetivo		3 (3,0%)	11 (10,9%)	14 (13,9%)	73 (72,3%)
Relevancia	Relevancia	1 (1,0%)	3 (3,0%)	20 (19,8%)	34 (33,7%)	43 (42,6%)
Bibliografía	Fuentes de información	23 (22,8%)	7 (6,9%)	20 (19,8%)	35 (34,7%)	16 (15,8%)
Actualización	Fecha	12 (11,9%)	1 (1,0%)			88 (87,1%)
Fiabilidad	Información equilibrada, imparcial y honesta	1 (1,0%)	8 (7,9%)	18 (17,8%)	29 (28,7%)	45 (44,6%)
Contenido	Información complementaria	80 (79,2%)	3 (3,0%)	2 (2,0%)	3 (3,0%)	13 (12,9%)
	Áreas de incertidumbre	15 (14,9%)	4 (4,0%)	38 (37,6%)	33 (32,7%)	11 (10,9%)
	Funcionamiento del tratamiento	28 (27,7%)	14 (13,9%)	6 (5,9%)	16 (15,8%)	37 (36,6%)
	Beneficios	26 (25,7%)	15 (14,9%)	4 (4,0%)	27 (26,7%)	29 (28,7%)
	Riesgos	27 (26,7%)	3 (3,0%)	6 (5,9%)	20 (19,8%)	45 (44,6%)
	Efectos del NO tratamiento	68 (67,3%)	6 (5,9%)	16 (15,8%)	3 (3,0%)	8 (7,9%)
	Calidad de vida	98 (97,0%)	2 (2,0%)		1 (1,0%)	
	Alternativas terapéuticas	65 (64,4%)	6 (5,9%)	3 (3,0%)	13 (12,9%)	14 (13,9%)
	Soporte para la toma de decisiones	32 (31,7%)	20 (19,8%)	18 (17,8%)	25 (24,8%)	6 (5,9%)

1c. Resultados de los criterios HON

Clasificación	Pregunta	No	Parcialmente	Sí		
Autoría	Autoría	3 (3,0%)	66 (65,3%)	32 (31,7%)		
Sustitución de la atención sanitaria	Complementariedad	72 (71,3%)	10 (9,9%)	19 (18,8%)		
Confidencialidad	Confidencialidad	4 (4,0%)	1 (1,0%)	96 (95,0%)		
Actualización y bibliografía	Referencias y actualización	15 (14,9%)	55 (54,5%)	31 (30,7%)		
Fiabilidad	Garantía	11 (10,9%)	52 (51,5%)	38 (37,6%)		
Autoría	Transparencia de los autores	4 (4,0%)	3 (3,0%)	94 (93,1%)		
Patrocinio y publicidad	Transparencia del patrocinio	6 (5,9%)	3 (3,0%)	92 (91,1%)		
	Honestidad en la política de publicidad	6 (5,9%)	3 (3,0%)	92 (91,1%)		

de las respuestas de cada uno de los ítems que forman las escalas EQIP, DISCERN y HON. En la tabla 1 se muestran los resultados agrupados por los distintos ítems o preguntas categorizadas.

Según los resultados de la escala EQIP, casi un 70% del material analizado no contiene los datos de contacto de un servicio de atención sanitaria donde se pueda recibir atención médica o discutir

algún problema derivado de la lectura del material. Otros ítems destacables, no incluidos habitualmente, son los efectos del tratamiento y/o de la enfermedad sobre la calidad de vida del paciente. Según EQIP, el 81% del material del estudio no contempla la calidad de vida, y en la escala DISCERN, más del 90%, tampoco. Para contrastar la información es importante proporcionar al paciente datos complementarios comprensibles y de alta calidad sobre el tema, e incluir bibliografía de referencia. Según EQIP (75%) y DISCERN (80%), la mayoría del material analizado no proporciona información complementaria y/o bibliográfica.

Aunque más del 50% del material analizado incluye información sobre los beneficios y los riesgos de los tratamientos, en pocas ocasiones se proporciona información sobre las alternativas terapéuticas, ya sean farmacológicas o no.

Según EQIP, un 50% del material no proporciona esta información y un 15% lo hace de forma parcial. Para DISCERN, los resultados son parecidos, de forma que un 65% no informa de las alternativas terapéuticas. En HON destaca que más de un 70% del material no advierte al paciente de que la información es complementaria y que no sustituye la atención sanitaria.

La escala EQIP expresa el resultado final en porcentaje, y clasifica el material en acciones específicas que tomar; un valor >76% es de buena calidad, y se considera que el medicamento puede estar en circulación y no revisarse hasta al cabo de 2 o 3 años. Como promedio, se ha obtenido un valor de 33,93, por lo que los tratamientos se considerarían viables, pero requerirían una revisión en 6 meses o 1 año. En la escala DISCERN, el número máximo de puntos posibles es de 80 (calidad elevada). De media se obtiene una puntuación de 46,69, lo que indicaría que la calidad de la información puede mejorar. Con los criterios HON se obtiene una puntuación media de 11,6; la máxima posible es de 16, que correspondería al total cumplimiento de estos criterios.

En el análisis comparativo en función de la fuente del material (Google, prensa o referencia) se observan diferencias estadísticamente significativas en las tres escalas utilizadas (EQIP, DISCERN y HON); las

fuentes de referencia son las que obtienen una puntuación de calidad más alta, como era de esperar en todas ellas. En relación con el tipo de material, tanto si se aborda el contenido por patología/situación clínica como por medicamento, también se observan diferencias estadísticamente significativas en la escala EQIP y en la DISCERN, pero no en la HON. Por último, los resultados son similares en función de la lengua empleada (catalán o castellano) (tabla 2).

Análisis de la fiabilidad y la correlación de las escalas

La fiabilidad de un instrumento se caracteriza por una adecuada consistencia interna, y se puede expresar a partir del coeficiente alfa de Cronbach. Las escalas DISCERN y HON muestran una consistencia interna superior a 0,70 (0,71 y 0,82, respectivamente), considerándose buena o aceptable. No obstante, esta medida de fiabilidad no se observa en la escala EQIP (0,55). El análisis de correlación indica una relación estrecha entre EQIP y DISCERN, con un coeficiente de Pearson de 0,52 ($p < 0,001$). También hay una buena correlación entre EQIP y HON ($r = 0,49$; $p < 0,001$), pero no tanto entre DISCERN y HON ($r = 0,35779$; $p = 0,00002$).

Discusión

Los resultados de este estudio muestran que la información escrita que pueden recibir los pacientes de nuestro entorno sobre los IBP procedente de fuentes oficiales o de referencia, como los prospectos o las bases de datos de información de medicamentos, es de una calidad superior a la obtenida en una búsqueda en Google o la procedente de las noticias de prensa. También es interesante destacar que la puntuación en las escalas para evaluar la calidad es mayor en los documentos en que se aborda el contenido sobre el manejo de una patología y/o situación clínica que cuando únicamente se centra en la información sobre el medicamento.

Hasta el momento, ninguno de los estudios conocidos sobre evaluación de prospectos e información en internet ha logrado una aproximación certera sobre la calidad de toda la información escrita sobre medicamentos que puede recibir un paciente^{14,15}.

Tabla 2

Análisis comparativo del material informativo en función del tipo de material, la fuente y el idioma

	n	EQIP					DISCERN				
		Media	Mediana	DE	Mín.	Máx.	Media	Mediana	DE	Mín.	Máx.
Fuente											
Google	27	29,84	29,63	6,14	18,75	41,18	44,56	46,00	8,78	25,00	59,00
Prensa	51	33,69	33,82	3,78	23,53	41,18	45,76	45,00	7,23	34,00	58,00
Referencia	23	39,28	38,57	3,41	32,35	46,97	53,65	54,00	6,58	42,00	67,00
Total	101	33,93	33,82	5,53	18,75	46,97	47,24	48,00	8,26	25,00	67,00
Test estadístico		ANOVA (p < 0,0001)					Test de Kruskal-Wallis (p = 0,0003)				
Tipo											
Medicamento	77	32,77	33,82	5,20	18,75	43,75	46,00	46,00	7,69	25,00	59,00
Patología/ Situación Clínica	24	37,66	38,47	4,97	27,42	46,97	51,21	51,50	8,93	38,00	67,00
Total	101	33,93	33,82	5,53	18,75	46,97	47,24	48,00	8,26	25,00	67,00
Test estadístico		T-test (p < 0,0001)					Test de Wilcoxon (p = 0,0186)				
Idioma											
Catalán	21	34,23	35,48	6,33	19,12	46,97	47,14	48,00	9,05	32,00	67,00
Castellano	80	33,85	33,82	5,35	18,75	45,31	47,26	47,00	8,10	25,00	62,00
Total	101	33,93	33,82	5,53	18,75	46,97	47,24	48,00	8,26	25,00	67,00
Test estadístico		T-test (p = 0,7808)					Test de Wilcoxon (p = 0,7226)				

La cobertura de los medios de comunicación sobre los medicamentos y tratamientos farmacológicos es motivo de estudio por parte de los profesionales sanitarios^{4,15}, y se ha observado que la información puede ser inadecuada o incompleta^{4,5}. En internet se han publicado diversos estudios sobre los contenidos sanitarios disponibles, y se observa que la calidad de esta información es desigual, aunque tiende a ser baja^{16,17}. En esta línea, nuestros resultados demuestran que hay un amplio margen de mejora en la calidad de la información sobre medicamentos que se publica en la prensa y en internet. La mejora reviste una gran trascendencia en un momento en que está en auge la información falseada y sesgada sobre salud, y están en juego la credibilidad y la confianza de los medios de comunicación. En este sentido, es importante el trabajo conjunto de los profesionales de la salud, los medios de comunicación y, en definitiva, las

personas implicadas en difundir información sobre salud, para que la información sea precisa y fiable y genere confianza en los lectores¹⁸.

Nicolson et al.¹⁹ revisaron si la información escrita sobre medicamentos mejora el conocimiento o las actitudes, o cambia el comportamiento de los pacientes. Los resultados mostraron que es importante que esta información esté bien escrita y diseñada, para así maximizar las posibilidades de mejora del conocimiento. Si esta información, además de bien escrita, es imparcial, fiable, fácil de entender y práctica, puede permitir a los pacientes mejorar su alfabetización farmacoterapéutica, utilizar los medicamentos de manera segura y efectiva y tomar decisiones informadas sobre los tratamientos^{20,21}.

En definitiva, mejorar el nivel de alfabetización farmacoterapéutica de la población, fomentar un uso seguro y efectivo de los medicamentos y permitir tomar decisiones sobre sus tratamientos de forma in-

HON				
Media	Mediana	DE	Mín.	Máx.
9,78	11,00	3,96	1,00	15,00
11,00	11,00	0,57	10,00	13,00
15,48	16,00	0,85	14,00	16,00
11,69	11,00	2,99	1,00	16,00
Test de Kruskal-Wallis (p < 0,0001)				
11,34	11,00	3,05	1,00	16,00
12,83	11,00	2,50	10,00	16,00
11,69	11,00	2,99	1,00	16,00
Test de Wilcoxon (p= 0,0995)				
11,33	13,00	4,37	3,00	16,00
11,79	11,00	2,53	1,00	16,00
11,69	11,00	2,99	1,00	16,00
Test de Wilcoxon (p= 0,4779)				

formada es responsabilidad de todos los agentes implicados en la difusión y divulgación de la información sobre fármacos, desde los profesionales sanitarios y gestores de la Administración pública, hasta los periodistas y expertos en comunicación. En este sentido, a partir de los datos analizados y los resultados observados, se propone una serie de recomendaciones para incluir en las noticias sobre medicamentos y en el material que se publica en internet, con el fin de intentar mejorar la calidad de la información que puede recibir un paciente:

- Complementar con datos cualitativos y bibliografía de referencia para corroborar la información presentada, ya preseleccionada y filtrada sobre el tema.
- Complementar con datos sobre las alternativas terapéuticas disponibles, ya sean farmacológicas o no, para que el paciente conozca todo el abanico de posibilidades.

- Informar de los efectos del tratamiento y/o la enfermedad sobre la calidad de vida.
- Ofrecer información de soporte sobre qué hacer en caso de dudas, como un teléfono de contacto de atención sanitaria telefónica, o una frase genérica de «en caso de dudas, consulte con su médico o farmacéutico».
- Advertir que la información es complementaria y que no sustituye ni pretende sustituir a la atención sanitaria presencial.

Los resultados de fiabilidad de DISCERN son similares a los de publicaciones anteriores con evaluaciones de prospectos de medicamentos e información en internet¹⁴. En concordancia con otros estudios recientes, comparativos sobre la fiabilidad entre DISCERN y EQIP¹³, nuestros datos indican que EQIP presenta una fiabilidad más baja, pero el análisis de correlación muestra una relación estrecha entre ambos instrumentos. En este sentido, las dos herramientas se pueden considerar útiles en la evaluación de la información sobre salud dirigida a la ciudadanía y, a la vez, complementarias, ya que EQIP incluye aspectos relacionados con el diseño y el lenguaje que DISCERN no aborda. A partir de estos resultados, y de nuestra experiencia, recomendaríamos DISCERN a los profesionales interesados en evaluar la información. HON se considera una herramienta fiable, pero en relación con la concordancia, a diferencia de otros estudios publicados, nuestros datos indican únicamente una buena correlación entre HON y EQIP, pero no con DISCERN¹⁶. Uno de los motivos que podría explicar estas diferencias observadas es que HON valora únicamente ítems de carácter general, y no tiene en cuenta otros aspectos más específicos relevantes en la evaluación de documentos sobre diferentes opciones de tratamiento como, por ejemplo, las alternativas terapéuticas.

Limitaciones

Se han identificado diferentes limitaciones en este estudio. La primera es que, aunque hay una buena correlación en los resultados entre las herramientas

EQIP y DISCERN, no se puede descartar la subjetividad del investigador. La segunda limitación está relacionada con la búsqueda del material (noticias en prensa e internet) que está enmarcada con los filtros de idioma catalán y castellano, y en España como país de referencia. Esto impide generalizar los resultados, ya que los medios de comunicación son de nuestro entorno, y no se ha efectuado una búsqueda en internet en otros países. La tercera limitación es que nuestra búsqueda representa una instantánea de tiempo, y se debe tener en cuenta que una búsqueda repetida con los mismos términos realizada en distintos momentos podría no comportar los mismos resultados.

Conclusiones

En relación con la información en formato escrito que pueden recibir los pacientes de nuestro entorno sobre los fármacos IBP, en este estudio se ha corroborado que la información procedente de internet o de las noticias de prensa se considera de peor calidad que la información que proviene de fuentes oficiales o de referencia, por lo que el margen de mejora es amplio. Teniendo en cuenta los resultados analizados, se recomienda que se incluyan los siguientes aspectos: información sobre bibliografía y fuentes complementarias, alternativas terapéuticas, complementariedad, impacto sobre la calidad de vida e información de soporte en caso de dudas.

Es responsabilidad de todos los actores implicados (profesionales sanitarios, gestores, periodistas, etc.) que la información que reciban los pacientes sea de calidad, para así mejorar el nivel de alfabetización farmacoterapéutica de la población, fomentar un uso seguro y efectivo de los medicamentos y permitir tomar decisiones sobre sus tratamientos de forma correcta. ■

Bibliografía

1. Palencia-Lefler M. 90 técnicas de comunicación y relaciones públicas, 3.ª ed. Barcelona: Profit Editorial; 2011.
2. Los ciudadanos ante la e-Sanidad. Opiniones y expectativas de los ciudadanos sobre el uso y la aplicación de las TIC en el ámbito sanitario. Observatorio Nacional de las Telecomunicaciones y de la Sociedad de la Información [consultado el 17 de enero de 2019]. Disponible en: https://www.ontsi.red.es/ontsi/sites/ontsi/files/los_ciudadanos_ante_la_e-sanidad.pdf
3. Gigerenzer G, Gray MJ, eds. Better doctors, better patients, better decisions: envisioning health care 2020. Cambridge: MIT Press; 2011.
4. Moynihan R, Bero L, Ross-Degnan D, Henry D, Lee K, Watkins J, et al. Coverage by the news media of the benefits and risks of medications. *N Engl J Med.* 2000; 342(22): 1.645-1.650.
5. Cassels A, Hughes MA, Cole C, Mintzes B, Lexchin J, McCormack JP. Drugs in the news: an analysis of Canadian newspaper coverage of new prescription drugs. *CMAJ.* 2003; 168(9): 1.133-1.137.
6. Schwitzer G. A guide to reading health care news stories. *JAMA Intern Med.* 2014; 174(7): 1.183-1.186.
7. Coulter A. Paternalism or partnership? *BMJ.* 1999; 319(7212): 719-720.
8. Drug and Therapeutics Bulletin. An introduction to patient decision aids. *BMJ.* 2013; 347: f4147.
9. Luk A, Aslani P. Tools used to evaluate written medicine and health information. *Heal Educ Behav.* 2011; 38(4): 389-403.
10. HONcode Principles. The Health On the Net Foundation [consultado el 22 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.hon.ch/en/certification.html#principles>
11. Charnock D, Shepperd S, Needham G, Gann R. DISCERN: an instrument for judging the quality of written consumer health information on treatment choices. *J Epidemiol Community Health.* 1999; 53(2): 105-111.
12. Moulton B, Franck LS, Brady H. Ensuring quality information for patients: development and preliminary validation of a new instrument to improve the quality of written health care information. *Health Expect.* 2004; 7(2): 165-175.
13. McCool ME, Wahl J, Schlecht I, Apfelbacher C. Evaluating written patient information for eczema in German: comparing the reliability of two instruments, DISCERN and EQIP. *PLoS One.* 2015; 10(10): e0139895.
14. Mira JJ, Lorenzo S, Pérez-Jover V, Navarro I, Martín de Rosales AM, Lara C. Assessment of the quality of medication information for patients in Spain. *Expert Opin Drug Saf.* 2013; 12(1): 9-18.
15. Laporte JR. Drugs in the mass media. *Med Clin (Barc).* 1988; 90(15): 617-619.
16. Jo JH, Kim EJ, Kim JR, Kim MJ, Chung JW, Park JW. Quality and readability of internet-based information on halitosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018; 125(3): 215-222.
17. Prusti M, Lehtineva S, Pohjanoksa-Mäntylä M, Bell JS. The quality of online antidepressant drug information: an evaluation of English and Finnish language web sites. *Res Soc Adm Pharm.* 2012; 8(3): 263-268.
18. Arora VM, Rousseau D, Schwitzer G. Why bolstering trust in journalism could help strengthen trust in medicine. *JAMA.* 2019; 321(22): 2.159.
19. Nicolson D, Knapp P, Raynor DKT, Spoor P. Written information about individual medicines for consumers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 2: CD002104.
20. Raynor DKT. Written information on medicines for patients: learning from the PIL. *Drug Ther Bull.* 2018; 56(12): 145-149.
21. King SR, McCaffrey DJ, Bouldin AS. Health literacy in the pharmacy setting: defining pharmacotherapy literacy. *Pharm Pract (Granada).* 2011; 9(4): 213-220.

Paniculitis por déficit de alfa-1-antitripsina: a propósito de un caso

A. Pau Parra¹, C. Varón Galcera¹, J. Mestre Torres², A. Arévalo¹, J.C. Juárez-Giménez¹

¹Servicio de Farmacia. ²Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

La alfa-1-antitripsina (AAT) es una proteína sintetizada a nivel hepático que inhibe la actividad de diferentes proteasas. La paniculitis es una patología poco frecuente que puede derivarse del déficit de alfa-1-antitripsina (DAAT), y que cursa con la aparición de placas inflamatorias y nódulos subcutáneos. Además de los niveles bajos de la enzima, son necesarios un estudio genético y una biopsia cutánea de confirmación. Se describe un caso de paniculitis neutrofílica por DAAT (genotipo Pi ZZ), sin otra clínica asociada, en un varón de 27 años diagnosticado de DAAT y tratado con dapsona por vía oral (v.o.), que evoluciona favorablemente.

Palabras clave: Paniculitis, alfa-1-antitripsina (AAT), dapsona.

ABSTRACT

Alpha-1 antitrypsin (AAT) is a liver-synthesised protein that inhibits the activity of different proteases. Panniculitis is a rare pathology that can be caused by alpha-1 antitrypsin deficit (AATD), with patients presenting with inflammatory plaques and subcutaneous nodules over its course. In addition to low levels of this enzyme, a genetic study and a confirmatory skin biopsy are required. A case of neutrophilic panniculitis (Pi ZZ genotype) due to AATD without other associated clinical signs in a 27-year-old male patient diagnosed with AATD is described; the patient is treated with oral dapsone and makes good progress.

Keywords: Panniculitis, alpha-1 antitrypsin (AAT), dapsone.

Introducción

La alfa-1-antitripsina (AAT), también llamada alfa-1 inhibidor de proteinasas (Pi), es una glicoproteína con propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias sintetizada principalmente por los hepatocitos¹. Su función consiste en inhibir múltiples serín proteasas, entre las que destacan la elastasa libre, procedente de neutrófilos, y otras enzimas proteolíticas como la tripsina o la colagenasa².

El déficit de alfa-1-antitripsina (DAAT) se debe a la mutación del gen *SERPINA1* (Serine Protease Inhibitor, grupo A, miembro 1), localizado en el cromosoma 14, por lo que el diagnóstico del DAAT requiere tanto la determinación de las concentraciones plasmáticas de la enzima como la realización de un estudio fenotípico^{1,3}. El DAAT es una condición genética de herencia autosómica codominante, de manera que los diferentes genotipos presentes en la población son el resultado de la combinación de los alelos M, S y Z, siendo el genotipo Pi MM el no patológico. En cambio, en los genotipos MS, SS, MZ, SZ y ZZ se produce una acumulación de polímeros de AAT mutados a nivel hepático, lo que provoca que los individuos expresen niveles de la enzima del 80, 60, 55, 40 y 15%, respectivamente². El genotipo Pi ZZ, que es el que presenta una mayor relevancia clínica, tiene una prevalencia de 1/2.000-5.000 personas en Europa³. La importante disminución de las concentraciones de AAT en sangre y tejidos en estos individuos hace que tengan una mayor predisposición a sufrir manifestaciones clínicas⁴.

La concentración plasmática de AAT en situación basal es de 116-232 mg/dL, incrementándose rápidamente en condiciones patológicas al ser un reactante de fase aguda. Se considera un déficit grave un valor de AAT inferior a 60 mg/dL, lo que constituye un factor de riesgo para desarrollar algunas enfermedades fundamentalmente respiratorias en el adulto, tales como

Correspondencia:

A. Pau Parra. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. P.º de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
Correo electrónico: albpauvh@gmail.com

enfisema, asma y bronquiectasias, y hepatopatías en niños y adultos, como hepatitis aguda, cirrosis y hepatocarcinoma^{4,5}. Cabe destacar que, además de estas patologías más frecuentes derivadas del DAAT, en un porcentaje muy reducido de individuos se pueden dar casos de vasculitis o paniculitis (0,1%), en los que éstas sean la primera y única manifestación clínica⁶.

Además del factor genético, existen factores exógenos que pueden desencadenar la aparición de manifestaciones clínicas debidas a la acumulación de polímeros de AAT. La infección por virus causantes de hepatitis (VHC y VHB, principalmente), el consumo de alcohol y el tratamiento con fármacos hepatotóxicos son factores que facilitan la formación de cuerpos de inclusión y el daño hepático². Por otro lado, la contaminación ambiental o el tabaco, en combinación con una disminución de los niveles de AAT en sangre y tejidos, favorecen la polimerización local y disminuyen la protección frente a proteasas a nivel pulmonar, provocando una afectación respiratoria^{4,5}.

La paniculitis se caracteriza por ser una patología que presenta una serie de manifestaciones cutáneas características debidas a la infiltración de neutrófilos y otras células polimorfonucleares en el tejido adiposo subcutáneo, lo que desencadena la formación de placas inflamatorias y nódulos en dicho tejido. En muchos casos, la paniculitis se desencadena como consecuencia de una infección o trauma previo, por lo que estos episodios suelen ser recurrentes⁷. En el diagnóstico diferencial, se hace necesario descartar otras posibles causas etiológicas de la paniculitis distintas al DAAT, como sería una infección del tejido cutáneo. A diferencia del proceso infeccioso, la paniculitis por DAAT se debe a un aumento de la degradación tisular tras un incremento de la actividad de las proteasas⁷.

El tratamiento farmacológico del DAAT estará condicionado por la patología derivada de este déficit, siendo necesario tratar las manifestaciones hepáticas o respiratorias en la mayoría de los pacientes que presentan clínica. El número de casos descritos de paniculitis es muy reducido, y entre los fármacos utilizados se encuentran no sólo dapsona, sino también doxiciclina, indometacina, azatioprina, danazol, prednisona, colchicina, cloroquina, tetraciclinas y anakinra, aunque la eficacia clínica de la mayoría de ellos es limitada^{7,8}.

Dapsona, un inhibidor del CD11b que previene la adherencia y migración de los neutrófilos, es el fármaco más utilizado de forma inicial (50-200 mg/día v.o.) en el tratamiento de las paniculitis causadas por DAAT⁵. De los fármacos anteriormente mencionados, dapsona es el que presenta unos mejores resultados, con la resolución de la clínica en el 62% de los pacientes⁸. El elevado riesgo de hemólisis que presenta este fármaco hace necesarios la determinación de niveles de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) y un control del hemograma durante el tratamiento, pudiendo administrarse doxiciclina como sustituto en pacientes que desarrollan metahemoglobinemia⁹. Sin embargo, el tratamiento que ha demostrado ser más eficaz, con el 100% de la resolución de los síntomas⁸, es la administración intravenosa de AAT (60 mg/kg/semana o 120 mg/kg/2 semanas), con el fin de obtener unos niveles adecuados de la enzima en sangre (superiores a 100 mg/dL). Cabe destacar que se trata de un hemoderivado y de elevado coste¹⁰.

Se presenta a continuación un caso de paniculitis de difícil diagnóstico que evolucionó satisfactoriamente tras el tratamiento farmacológico.

Descripción del caso

Varón de 27 años de edad, fumador. Como antecedentes patológicos había presentado una hepatitis perinatal de etiología desconocida, una meningitis a los 12 años (sin diagnóstico microbiológico) y un episodio de forunculosis en la extremidad inferior izquierda que requirió su ingreso en 2015.

En julio de 2019, el paciente acude a nuestro hospital por una historia de semanas de evolución orientada como una artritis séptica de rodilla y tobillo. Había sido tratada con antibióticos en un ingreso previo en otro centro, pero el paciente presenta un empeoramiento clínico tras su retirada en forma de fiebre y malestar general. Al ingreso se evidencian signos de osteomielitis difusa de la tibia izquierda, con signos de celulitis que afecta a planos grasos subcutáneos y profundos de dicha extremidad. Los cultivos del líquido sinovial, urocultivos y hemocultivos resultan negativos. La analítica general muestra elevación de reactantes inflamatorios (VSG, PCR) y un proteinograma con disminución de la fracción alfa-1, a pesar de estar en una situación de

caso clínico

Paniculitis por déficit de alfa-1-antitripsina: a propósito de un caso

proceso inflamatorio. Se realiza una biopsia de tejido celular subcutáneo, en la que se evidencia una paniculitis con abundante infiltración de neutrófilos dispuestos intersticialmente entre los haces de colágeno, todo ello compatible con una paniculitis por DAAT. Se decide determinar los niveles en sangre de AAT, que son de 29,7 mg/dL, y posteriormente llevar a cabo un estudio fenotípico de Pi, evidenciándose Pi ZZ, por lo que se confirma el diagnóstico de «paniculitis neutrofilica por DAAT». En un primer momento se desestima tratamiento con AAT por ser el paciente fumador activo, aunque al tratarse de una indicación diferente a la causa respiratoria no habría contraindicación absoluta. En vista de la situación clínica del paciente, y tras una determinación previa de niveles de G6PDH, se acuerda iniciar tratamiento con dapsona en dosis bajas (50 mg/día v.o.) asociado a ácido fólico (5 mg/día v.o.) y vitamina B₁₂ (1.000 µg/semana, vía intramuscular) por los niveles bajos del paciente en una analítica de rutina y con el objetivo de disminuir el riesgo de hemólisis asociado a

esta sulfona. Además, se pauta colchicina 0,5 mg/día v.o. El paciente es dado de alta con el tratamiento indicado, presentando una mejora progresiva de la sintomatología. En la analítica de control a los 15 días se evidencia una discreta elevación de las transaminasas (AST/ALT: 61/98), que se normalizan en la analítica posterior sin haber precisado cambios en el tratamiento. En caso de aparición de toxicidad por dapsona, se planteará realizar tratamiento sustitutivo con AAT intravenosa a 60 mg/kg por semana como alternativa.

A los 3 meses del alta, el paciente ingresa de nuevo por un episodio de dolor, tumefacción e incapacidad funcional en tobillo derecho tras un traumatismo 7 días antes de la consulta (coincidiendo con el abandono del tratamiento con colchicina). En la analítica se observan leucocitosis con neutrofilia, PCR de 10 mg/dL y VSG de 35 mm/h. Dado que se trata de un paciente con DAAT y antecedente de paniculitis, el episodio se orienta como una paniculitis pretibial secundaria a esguince en tobillo derecho, por lo que se optimiza el tratamiento

NACEX

Healthcare



Especialistas en distribución al Sector Salud

25 años
NACEX
REPARTIDORES
CONFIANZA

Experiencia

Más de
1 millón

de entregas
anuales en
**hospitales, clínicas
y farmacias,**

avalan nuestra garantía de servicio
en establecimientos sanitarios.



@nacex_
@NACEXdientes



blog.nacex.es



linkedin.com/company/nacex



youtube.com/NACEXservicioexpres

www.nacex.es · 900 100 000

aumentando la dosis de dapsona a 75 mg/día v.o. y re-introduciendo colchicina a 0,5 mg/día v.o. Al alta se mantiene este mismo tratamiento hasta la siguiente visita de control, a las 6 semanas. Ante la evidencia de una mejoría clínica a las 6 semanas, se decide reducir la dosis de dapsona a 50 mg/día. Durante el seguimiento del paciente no se han observado alteraciones hepáticas ni pulmonares que sugieran la presencia de otras patologías asociadas al DAAT, por lo que actualmente se mantiene con el tratamiento indicado.

Discusión

Se describe el caso de un paciente diagnosticado de paniculitis por DAAT en el que el tratamiento con dapsona y colchicina consiguió una evolución satisfactoria.

El diagnóstico del DAAT viene determinado por la presencia de manifestaciones clínicas junto con niveles disminuidos de AAT y una caracterización del fenotipo Pi. En el caso de que la manifestación clínica sea una paniculitis, el diagnóstico deberá ir acompañado también de una biopsia cutánea de confirmación que muestre infiltrados de neutrófilos^{2,5}.

Al tratarse de una patología rara y de difícil diagnóstico, aún no se ha establecido un manejo farmacoterapéutico claro. La mayoría de los fármacos estudiados muestran resultados más que discutibles, por lo que la mayor parte de los clínicos optan por el uso inicial de dapsona, tanto por la eficacia demostrada por este fármaco como por el bajo coste y la comodidad de administración por vía oral^{1,8,10}. Sin embargo, presenta el inconveniente de que necesita un control analítico de los niveles de G6PDH para evitar que desencadene una hemólisis como efecto adverso más grave. En pacientes que no responden a dapsona se podría optar por la terapia sustitutiva con AAT por vía intravenosa, lo que obligaría al paciente a una administración hospitalaria del fármaco y conllevaría un coste mucho más elevado para el sistema sanitario.

En el presente caso, la única sintomatología que lleva al diagnóstico es la presencia de la paniculitis, con un infiltrado neutrofílico en el tejido subcutáneo celular. La confirmación del diagnóstico se lleva a cabo tras el hallazgo de niveles bajos de AAT en sangre y determinándose el fenotipo Pi ZZ, y realizando una biopsia.

Finalmente, cabe destacar la necesidad de realizar un seguimiento riguroso del paciente una vez iniciado el tratamiento con dapsona y colchicina por el perfil de toxicidad de ambos fármacos. Como en este caso, puede ser necesario ajustar la dosis según la evolución del paciente y la posible aparición de efectos adversos. Así, aunque ha sido necesario un aumento puntual de la dosis de dapsona a 75 mg/día por un empeoramiento clínico debido a un proceso traumático, una vez estabilizada la clínica se vuelve a la dosis de dapsona planteada inicialmente (50 mg/día).

Conclusión

La paniculitis es una manifestación clínica rara del DAAT y su diagnóstico suele ser tardío. Desde el punto de vista del tratamiento, dapsona sigue siendo la opción más coste-eficiente, aunque en algunos casos sus efectos adversos y su mala tolerancia pueden limitar su uso. ■

Bibliografía

1. Blanco I, Lipsker D, Lara B, Janciauskiene S. Neutrophilic panniculitis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency: an update. *Br J Dermatol.* 2016; 174(4): 753-762.
2. Blanco I, Lara B. Déficit de alfa-1-antitripsina: fisiopatología, enfermedades relacionadas, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: Respira-Fundación Española del Pulmón-SEPAR; 2016.
3. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, Campos M, Cross CE, Goodman K. The diagnosis and management of alpha-1-antitrypsin deficiency in the adult. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2016; 3(3): 668-682.
4. Lázaro Asegurado L. Déficit de alfa-1-antitripsina. Actualización del diagnóstico y tratamiento. *Medicina Respiratoria.* 2018; 11(2): 25-33.
5. Stoller JK, Lacbawan FL, Aboussouan LS. Alpha-1-antitrypsin deficiency. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Stephens K, Amemiya A, editores. *GeneReviews.* Seattle: University of Washington, 2006 Oct. 27 (Updated 2017 Jan. 19).
6. Wick MR. Panniculitis: a summary. *Semin Diagn Pathol.* 2017; 34(3): 261-272.
7. Lipsker D, Perrigouard C, Foubert A, Cribier B. Anakinra for difficult-to-treat neutrophilic panniculitis: IL-1 blockade as a promising treatment option for neutrophil-mediated inflammatory skin disease. *Dermatology.* 2010; 220(3): 264-267.
8. Sabbagh DK, Barmayehvar B, Nguyen T. Managing panniculitis in alpha-1-antitrypsin deficiency: systematic review of evidence behind treatment. *World J Dermatol.* 2018; 7(1): 1-8.
9. Storan E, O'Gorman S, Hawkins P, Aalto L, Murphy A, Markham T. Alpha-1-antitrypsin deficiency-related panniculitis: two cases with diverse clinical courses. *Clin Exp Dermatol.* 2017; 42(5): 520-522.
10. Johnson EF, Tolkachjov SN, Gibson LE. Alpha-1-antitrypsin deficiency panniculitis: clinical and pathologic characteristics of 10 cases. *Int J Dermatol.* 2018; 57(8): 952-958.

GRACIAS

#farmaceuticosfrentealCOVID



MAYO

comunicamos salud

MAYO ha evolucionado, porque si algo hemos sabido hacer bien durante estos 35 años es adaptarnos. Como adaptamos cada día nuestros contenidos científicos a distintos formatos, generando proyectos integrales de comunicación en salud.

Descubre todo lo que sabemos hacer en:

www.edicionesmayo.es

